

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-237557

(43)Date of publication of application : 05.09.2000

(51)Int.Cl.

B01D 69/02  
A61M 1/16  
B01D 71/12  
B01D 71/42  
B01D 71/56  
B01D 71/68

(21)Application number : 11-362959

(71)Applicant : TORAY IND INC

(22)Date of filing : 21.12.1999

(72)Inventor : KAMISAKA TSUTOMU  
SUGAYA HIROYUKI  
NAKAJIMA HIDEKAZU

(30)Priority

Priority number : 10362759 Priority date : 21.12.1998 Priority country : JP

## (54) PRODUCTION OF MEMBRANE PROVIDED WITH HYDROPHILIC PROPERTY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a membrane provided with hydrophilic property, free from the elution of a water-soluble polymer and excellent in contamination resistance such as resistance to the sticking of blood platelets by dipping a membrane in a polyalkylene glycol solution in a specified temperature range or bringing the membrane into contact with the solution and irradiating the membrane.

SOLUTION: A membrane is dipped in or brought into contact with a polyalkylene glycol solution and then irradiated with radiation such as  $\gamma$ -rays or electron beams. Since unevenness in adsorption is liable to occur when the temperature of the solution is high, the solution is cooled to 0-18° C, preferably 4-10° C to lower the adsorbability of the polyalkylene glycol to the membrane. This method is particularly applicable to the membrane using a polymethacrylate resin, polysulfone resin, polyacrylonitrile, polyamide or cellulosic resin. The amount of the polyalkylene glycol eluted from the membrane can be reduced by setting the concentration of dissolved oxygen in the solution at  $\leq 5\%$ .

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-237557

(P2000-237557A)

(43) 公開日 平成12年9月5日 (2000.9.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターミナル* (参考)
B 0 1 D 69/02		B 0 1 D 69/02	
A 6 1 M 1/16	5 0 0	A 6 1 M 1/16	5 0 0
B 0 1 D 71/12		B 0 1 D 71/12	
71/42		71/42	
71/56		71/56	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-362959

(22) 出願日 平成11年12月21日 (1999.12.21)

(31) 優先権主張番号 特願平10-362759

(32) 優先日 平成10年12月21日 (1998.12.21)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 上阪 努

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 菅谷 博之

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 中島 秀和

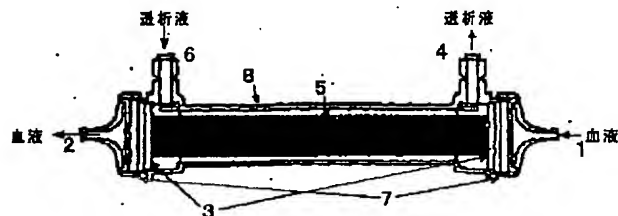
滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(54) 【発明の名称】 親水化膜の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 水溶性重合体の溶出がなく、かつ、抗血小板付着性等の耐汚染性を有する親水化膜を提供する。

【解決手段】 膜をポリアルキレングリコール溶液に0℃以上18℃以下で浸漬または接触させた後、放射線照射することを特徴とする親水化膜の製造方法。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】膜をポリアルキレングリコール溶液に0℃以上18℃以下で浸漬または接触させた後、放射線照射することを特徴とする親水化膜の製造方法。

【請求項2】該ポリアルキレングリコール溶液中の溶存酸素量が5%以下であることを特徴とする請求項1記載の親水化膜の製造方法。

【請求項3】該膜が、ポリメタクリル酸エステル系樹脂、ポリスルホン系樹脂、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、セルロース系樹脂から選ばれる少なくとも一種の樹脂を主成分として成ることを特徴とする請求項1または2記載の親水化膜の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高い物質透過性能と抗血小板付着性等の耐汚染性を両立する親水化膜の製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】現在、様々な高分子材料が医療分野で使用されているが、人工血管、カテーテル、血液バッグ、人工腎臓等の直接血液に接する用具においては、血漿蛋白や血小板等の血液成分の付着、及びこれに起因する血栓の形成は避けたい問題である。特に血液浄化に使用される分離膜では、血液成分の付着が直接膜の性能低下につながるため重要な問題である。

【0003】従来、血液浄化用の分離膜の素材としては、セルロース、セルロースアセテート、セルローストリアセテート、ポリオレフィン、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリアリレート、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸メチル、ポリアミド、ポリスルホン系樹脂等の高分子化合物が用いられてきた。その中でも特に、ポリオレフィン、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリアリレート、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸メチル、ポリスルホン系樹脂等はその素材自身の疎水性のために、血液成分、特に血漿蛋白や血小板の付着による性能の経時的な劣化は避けられないものであった。

【0004】かかる疎水性膜の欠点を解決するために該膜を親水化する手段として、例えば水溶性の重合体を1～100μg/cm<sup>2</sup>グラフト結合した医療材料が知られているが（例えば、特開昭60-227763）、用いる親水性重合体の量が多量であるために分離膜においては水溶性重合体が細孔を塞ぐ、もしくは小さくするため性能低下が起こり好ましくない。

【0005】また、水溶性重合体を膜表面に接触させて放射線架橋によりグラフト重合する方法も知られており（例えば、特開平6-228887）、この方法によれば性能低下を起こすほど親水性重合体を必要としない。しかし、膜表面への固定化が不十分であるため、該親水性重合体が溶出するおそれがある。（改行位置変更）つまり、現

在までは、透析等の最中に水溶性重合体の溶出の起こらない、耐汚染性に優れた親水化膜を提供できるには至っていない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は従来技術の改良を目指し、水溶性重合体の溶出がなく、かつ、抗血小板付着性等の耐汚染性を有する親水化膜を提供することを目的とする。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するために本発明は以下の構成を有する。すなわち、膜をポリアルキレングリコール溶液に0℃以上18℃以下で浸漬または接触させた後、放射線照射することを特徴とする親水化膜の製造方法に関する。

## 【0008】

【発明の実施の形態】本発明では、特にポリメタクリル酸エステル系樹脂、ポリスルホン系樹脂、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、セルロース系樹脂を用いた膜において特に顕著に発揮されるが、これらに限定されるわけではなく、例えばセルロースアセテート、セルローストリアセテート、ポリオレフィン、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリアリレート、ポリエステル系樹脂などをを用いた膜においても効果が発揮される。

【0009】本発明におけるポリアルキレングリコールは、例えばポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールに代表される主鎖中に酸素原子を含む親水性の鎖状高分子であるがポリアルキレングリコールがグラフトしたポリマーであってもよい。

【0010】本発明においては、まず膜基材をポリアルキレングリコール溶液（望ましくは水溶液）に浸漬、もしくは接触させた後、γ線や電子線などの放射線を照射する。この時ポリアルキレングリコール溶液の温度が高い場合には吸着ムラが生じやすい。このため溶液の温度を0℃以上、18℃以下、好ましくは4℃以上、10℃以下のような冷蔵温度とし、ポリアルキレングリコールの膜基材への吸着能を低下させておくことが必要である。

【0011】ポリアルキレングリコールの分子量は、特に限定されるものではなく、数平均分子量で1000～2000程度のもので用いられるが、膜基材に対する吸着能を考慮した上での最適な分子量としては、例えば2000～10000程度のもので好ましく用いられる。

【0012】また、ポリアルキレングリコール溶液とするための溶媒も特に限定されるものではなく、良溶媒として水、メタノール、エタノール、アセトン等が用いられるが、コスト面及び安全面から特に水が好ましく用いられる。

【0013】ポリアルキレングリコール溶液の濃度については、抗血小板付着性が発現する濃度を随時選択できるが、従来法ではポリアルキレングリコールは膜基材上に不均一に固定化されているために、最も固定化量が少

ない場所においても抗血小板付着性を発現させるために高めの濃度の選択を強いられていた。しかし、本発明では該ポリアルキレングリコールを均一に固定化できることから低濃度でも優れた抗血小板付着性を発現することができ、例えば10~500ppm、さらには50~300ppm程度の濃度が好ましく用いられる。

【0014】本発明においては低濃度のポリアルキレングリコール溶液を用いた場合であっても、そのほとんどが膜に固定化されるため、処理後の血液浄化器等の洗浄をなくすことも可能であり、好ましい。

【0015】放射線の照射量は特に限定されるものではなく、抗血小板付着性能を付与したい膜表面や血液浄化器の血液が接触する面にポリアルキレングリコール鎖が固定化するだけの照射量があればよく、 $\gamma$ 線を用いる場合は吸収エネルギーとして10~50kGy、好ましくは15~40kGy程度が好適に用いられる。また、放射線照射により、膜が親水化されると同時に滅菌を行うこともできる。

【0016】この方法を用いることで、本発明においては、不溶化したポリアルキレングリコールが膜に均一に存在することとなる。不溶化したポリアルキレングリコールは10~500ng/cm<sup>2</sup>の範囲、好ましくは30~200ng/cm<sup>2</sup>の範囲で膜に均一に存在していることが好ましい。ポリアルキレングリコールの存在する濃度分布は、例えば、中空糸膜型透析器（以下モジュールと略す）ではA側ヘッダーとV側ヘッダーでの濃度を測定することによって評価することができる。均一であるためには、A側ヘッダーのポリアルキレングリコール濃度がV側濃度の7倍未満、好ましくは3倍未満、更に好ましくは2倍未満であることが好ましい。

【0017】また、放射線架橋反応を阻害するとされる酸素ラジカルの発生を抑制するために、ポリアルキレングリコール溶液中の溶存酸素濃度を5%以下とするとポリアルキレングリコールの溶出量をより低減できる。

【0018】本発明の親水化膜は、血液浄化膜、血漿分離膜、透析膜、濾過膜、濾過透析膜等の血液処理用膜、あるいは浄水器等の除濁膜、更には逆浸透膜等の分離膜などとして好適に利用される。

【0019】以下実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

#### 【0020】

【実施例】以下に本発明を実施例に基づいて説明する。

【0021】用いた測定法は以下の通りである。

実施例1~5、比較例1~3

$\gamma$ 線未照射の東レ株式会社製透析器“フィルトライザー”BK-1.6P（材質：ポリメチルメタクリレート、実施例1、3及び比較例1、3）及びBG-1.6U（材質：イオン成分バラスチレンスルホン酸共重合体を含むポリメチルメタクリレート、実施例2、4、5及び比較例2、4）の血液入口より表1に記載の所定濃度および

所定温度で溶存酸素量が5%に調整されたポリエチレングリコール（三洋化成製マクロゴール6000（実施例1~3、5及び比較例1~4、和光純薬製ポリエチレングリコール50000（実施例4）：以下PEGと略すことがある）水溶液をA側ヘッダーよりV側ヘッダーへ、そしてA側透析液ノズルよりV側透析液ノズルへと順に20分間灌流し、その前後での灌流液中のポリエチレングリコール濃度をゲル透過クロマトグラフィー（以下、GPC）にて測定した。

10 【0022】また、該処理モジュールを48時間25℃で保管した後、吸収線量25kGyにて $\gamma$ 線照射を行い、ヘッダー部及び透析液側ノズル部分の充填水のポリエチレングリコール濃度をGPCにて測定し、脱離したポリエチレングリコール濃度を測定した。

【0023】上記灌流前後のポリエチレングリコール濃度よりポリエチレングリコール吸着量を計算し、そこから $\gamma$ 線照射により脱離したポリエチレングリコールを差し引いたものを、単位面積あたりに換算することにより、固定化PEG量を求めて、表1に示した。

20 【0024】次いで、次の条件により、溶出PEG量を測定した。

【0025】放射線照射後のモジュールの血液入口と透析液出口をシリコンチューブで繋ぎ、血液出口から生理食塩水500mlを100ml/minの流速で流し、中空糸及びモジュール内部を洗浄した。その後、中空糸中空部分に牛血清1000mlを200ml/minの流速で4時間灌流した。灌流前、灌流後の牛血清を1mlサンプリングし、凍結乾燥した。乾燥したサンプルに無水酢酸とパラトルエンスルホン酸の混合溶液2mlを添加し、120℃で約1時間アセチル化し、冷却後2mlの純水で器壁を洗い落としした後、20%炭酸ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム5mlで抽出し、ガスクロマトグラフィ法で、ポリエチレングリコール濃度を分析した。ポリエチレングリコール量は、あらかじめ作成した検量線から求めた（実施例1~4、比較例1~3）。

【0026】更に上述の方法で牛血清の代わりにリン酸緩衝溶液（以下PBSと略す）に5%アルブミンを溶解させた溶液を用いた以外は同様にして、溶出PEG量を測定した（実施例5、比較例4）。

40 【0027】各条件における結果を表1に示す。

【0028】

【表1】

(表 1)

	水溶液 温度 ℃	灌流前 濃度 ppm	灌流後 濃度 ppm	照射後 A側 ppm	照射後 V側 ppm	溶出 PEG量 μg	固定化 PEG量 ng/cm <sup>2</sup>
実施例1	4.0	142.4	88.7	18.0	17.8	0.0	389.1
実施例2	4.0	151.0	86.5	18.0	15.0	0.0	414.1
実施例3	4.0	514.5	219.9	18.0	23.6	—	308.8
実施例4	1.0	103.0	72.0	4.0	2.0	—	309.4
実施例5	4.0	159.4	86.0	25.0	14.0	0.0	420.0
比較例1	25.0	719.2	87.4	102.7	14.4	19.7	361.0 <sup>*</sup>
比較例2	25.0	730.0	24.3	52.5	5.1	7.2	438.3 <sup>*</sup>
比較例3	25.0	89.9	11.0	95.3	7.0	—	121.1 <sup>*</sup>
比較例4	25.0	511.5	82.6	118.0	11.9	6.1	279.1 <sup>*</sup>

\*): 均一にPEGが吸着していないため、実際の固定化量は不明。

【0029】各実施例の結果が示すとおり、ポリエチレングリコール水溶液の灌流温度を4℃以下とすることによりモジュールの両ヘッダー間のポリエチレングリコー

ルの濃度勾配がほとんど抑えられ、膜表面に均一に吸着されることになる。その結果、透析等の最中に、ポリエチレングリコールは実質的に溶出することがなく、安全な親水化膜が得られた。

【0030】

【発明の効果】本発明により、ポリエチレングリコールが透析等の最中に溶出しない安全な親水化膜を得ることができた。

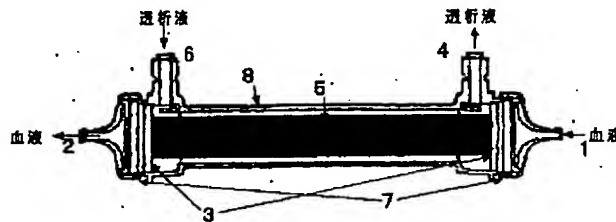
【図面の簡単な説明】

10 【図1】本発明実施例に用いたモジュールの模式図である。

【符号の説明】

1. 血液入口 (A側)
2. 血液出口 (V側)
3. ボッティング部
4. 透析液出口
5. 中空糸分離膜
6. 透析液入口
7. モジュールヘッダー
8. モジュールケース

【図 1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

B01D 71/68

識別記号

F I

B01D 71/68

テマコード (参考)